

5. Neunteufl T., Katzenschlager R., Hassan A. et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease // *Atherosclerosis*. – 1997. – Vol. 129. – P.111-118.
6. Вильчук К.У., Максимович Н.А., Максимович Н.Е. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия. Методические рекомендации МЗ РБ. – Гродно, 2001. – С.19.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ОРГАНИЧЕСКИМ НИТРАТАМ

**Манак Н.А., Карпова И.С., Золотухина С.Ф., Козич И.А.,
*Шуляковская С.М.**

*Республиканский научно-практический центр "Кардиология",
г. Минск,
Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск

Дисфункция эндотелия представляется сложным и многогранным процессом, в первую очередь, проявляющимся нарушением выработки оксида азота (NO) или его повышенной инактивацией. Главным фактором, ограничивающим распространение и снижающим концентрацию NO, является супероксидный радикал. Длительная терапия органическими нитратами, являющимися экзогенными имитаторами NO, может приводить к торможению синтеза NO эндотелием по принципу обратной связи. Целью исследования явилось изучение эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой функции при состоянии толерантности к органическим нитратам (ТН) у больных стенокардией напряжения.

Материалы и методы исследования

Обследован 31 больной стенокардией напряжения ФК III с клинико-анамнестическими признаками ТН (средний возраст $51,1 \pm 2,7$ лет) в сравнении с 23 пациентами сопоставимой степени недостаточности коронарного кровообращения без явлений ТН (средний возраст $56,5 \pm 2,0$ лет). Под наблюдением также находилось 15 больных стенокардией напряжения ФК III, у которых на фоне приема ризордана в суточной дозе 60 мг в сочетании с трансдермальным нитропластырем Deronit, содержащим 25 мг активного вещества, через 3 недели развивались явления ТН. В качестве контроля обследовано 18 практически здоровых лиц сопоставимого возраста. Эндотелийзависимая и -независимая функции плечевой артерии изучались по методу D. Celermajer (1), одновременно исследовалась вазомоторная функция плечевой вены при острой пробе с сублингвальным нитроглицерином с помощью ультразвука высокого

разрешения. Биохимические методы включали определение активности ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови для оценки интенсивности процессов ПОЛ и активности супероксиддисмутазы (СОД) в цельной крови спектрофотометрически. Также определяли содержание цГМФ в тромбоцитах радиоиммунным методом с помощью тест-систем производства ИБОХ НАНБ и активность растворимой гуанилатциклазы в иммунохимической реакции. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с помощью пакета программы «Статграф».

Результаты и их обсуждение

При сравнительном анализе показателей в группе больных ИБС, имеющих ТН, и лиц без нее не найдено статистической разницы в показателях эндотелийзависимой дисфункции. Эндотелийнезависимая дисфункция наблюдалась только в группе больных, имевших толерантность к органическим нитратам. Если у здоровых лиц и больных без ТН, диаметр плечевых артерий и вены, а также скорость доплеровского спектра в них изменялись под действием сублингвального НГ более чем на 10% от исходных величин, то у больных с ТН они изменялись мало. Кроме этого, артериальный спектр при острой фармакологической пробе приобретал турбулентный характер со спектральным расширением в фазу систолы и снижением расчетных показателей - пульсативного и резистивного индексов.

Интерес представляли данные, отображавшие динамику эндотелиальной функции на фоне лечения большими дозами пролонгированных нитратов больных, не имевших в исходном состоянии ТН. Так, если перед началом лечения диаметр плечевых сосудов под действием таблетки сублингвального нитроглицерина увеличивался более, чем на 10%, то к концу курса диаметр артерий только на 6,9%, вены — на 4,3%. В то же время эндотелийзависимая дисфункция за этот период времени не усугублялась.

Определение содержания цГМФ, который может служить маркером эндотелий - расслабляющего фактора (ЭРФ) у больных с ТН было достоверно снижено по сравнению с пациентами без толерантности, отмечалось также снижение нитропруссидом натрия базальной и стимулированной активности гуанилатциклазы в тромбоцитах у этой категории пациентов (табл. 1). Снижение стимулированной нитропруссидом натрия активности гуанилатциклазы может отражать торможение синтеза NO эндотелиальными клетками и усиление вазоконстрикторных явлений.

Таблица 1

**Содержание цГМФ и активность растворимой ГЦ тромбоцитов
у больных ИБС при терапии нитратами (M±m)**

| Показатели | Больные ИБС до ле- чения | Больные ИБС после курса тера- пии нитратами | |
|--|--------------------------------|--|---------------------------------|
| | | Без толерантности | С развившейся толерантностью |
| цГМФ, пмоль/10 ⁹ кл | 3,59±0,17 | 2,87±0,42 | 1,79±0,11 |
| Базальная активность гуанилатциклазы, пмоль/мин х мг белка | 177,5±56,5 | 139,5±84,1 | 98,7±41,6* |
| Степень активации ее нитропруссидом Na | 15,0±2,3 | 9,6±4,9 | 5,6±0,8* |

Примечание: *-достоверное различия по сравнению с исходными данными.

Известна важная роль соотношения ионов супероксида и NO в реализации биологически активных эффектов. Образование повышенного количества супероксида может инактивировать NO, ограничивая биологическую активность последнего. При исследовании параметров ПОЛ у пациентов с развившейся ТН соотношение параметров анти / прооксидантной системы было снижено. Это выражалось в повышенном уровне ТБК-реагирующих субстратов в плазме и достоверно сниженном содержании СОД в цельной крови, что свидетельствует о несостоятельности процессов инактивации супероксид аниона на фоне активизации процессов ПОЛ при этом состоянии (табл. 2). Причем, различия в исследуемых показателях по сравнению с больными ИБС, не имевшими толерантности к органическим нитратам, были высокодостоверными ($p < 0,001$).

Таблица 2

**Содержание ТБК-реагирующих субстратов и активности
супероксиддисмутаты в периферической крови больных ХИБС
при толерантности к нитратам (M±m)**

| Показатели | Больные без исход- ной толерантности к нитратам | Больные с толерантностью к нитратам |
|---|---|---|
| ТБК-реагирующие суб- страты, нмоль/мл | 15,2±1,36* $p < 0,001$ | 21,7±0,98 |
| Супероксиддисмутаза у.ед./мл цельной крови | 128,41±34,51* $p < 0,001$ | 78,62±1,71 |

Примечание: *-достоверные отличия между исследованными группами.

По современным представлениям, в основе «истинной» сосудистой ТН лежат патологические процессы на клеточном уровне с увеличением чувствительности артерий к вазоконстрикции при повышенной продукции в сосудистой стенке супероксида. Вазомоторная функция сосудов зависит как от эндотелия, так и от сохранности миогенной гуанилатциклазы. Нарушение процессов вазодилатации в ответ на экзогенно введенный оксид азота происходит при повреждении гуанилатциклазного механизма в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. По литературным данным, при изучении биологических аспектов сосудистой толерантности к нитратам была обнаружена тесная корреляция между накоплением цГМФ в гладкомышечных клетках коронарных артерий и уровнем NO при биотрансформации экзогенных нитратов (2). Вышесказанное согласуется с полученными в настоящем исследовании данными. Для состояния ТН у больных ИБС помимо других механизмов характерна и интенсификация процессов ПОЛ на фоне снижения активности антиоксидантной защиты крови. В результате этого нарушается процесс биотрансформации оксида азота. В исследовании показано, что в конечном итоге при ТН происходит нарушение гуанилатциклазного механизма в гладкомышечных клетках, следствием чего является вазомоторная недостаточность.

Литература

1. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis/D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.W. Gooch e. a.// Lancet.-1992.-Vol.340.-P.111-115.
2. Ignarro L.Y, Lipton H., Edwards J.C. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitroprusside and nitric oxide: evidence for involvement of S-nitrosothiols as active intermediates// J. Pharmacol Exp. Ther.-1981.-Vol.218.-P.739-749.

ТЕСТ-СИСТЕМА РИА ¹²⁵I-цГМФ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

**Михайлопуло И.А., *Силивончик Н.Н., Шуляковская С.М.,
Макаренко М.В., *Кухтик О.В.**

*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Действие ряда вазоактивных веществ, синтезируемых и секретируемых эндотелием, опосредовано через систему циклических нуклеотидов, в частности, 3',5'-циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ,